

386 127

P.-- 46.452

Case B 225

386 127



9 ENE 1974

Memoria descriptiva

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C07 A61</u>
SUBCLASE <u>C</u> <u>K</u>

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED

entidad / de nacionalidad británica

con domicilio en 183-193, Euston Road, Londres, Inglaterra

por: "UN METODO DE PREPARACION DE ALFA-ALCOHILAMINOPROPIOFENONAS". (Clase Internacional C07c).

386127

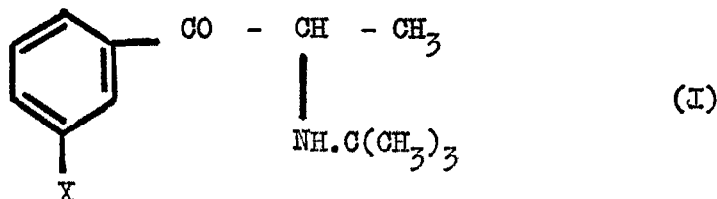


9 ENE 1971

La presente invención se refiere a α -alco-
hilaminopropiofenonas.

Se ha encontrado que los dos nuevos com-
puestos representados por la fórmula general (I)

5



10

y las sales de adición de ácido de los mismos, donde X es
cloro o flúor, poseen propiedades valiosas como antidepre-
sivos cuando se ensayan por métodos normalizados utiliza-
dos en la técnica para determinar actividad antidepresi-
va, por ejemplo el ensayo de efecto sedante inducido por
la tetrabenacina en los roedores. Se ha encontrado espe-
cíficamente que los compuestos de fórmula (I) requieren
dosis mucho mayores para acción estimulante que para ac-
ción antidepresiva. Los compuestos no son tampoco inhibi-
dores de la mono-amina oxidasa, ni poseen efecto elevador
de la tensión sanguínea.

15

20

Alcoholaminopropiofenonas estrechamente re-
lacionadas son ya conocidas y se han propuesto para diver-
sos propósitos farmacéuticos; véanse, por ejemplo, las
Memorias Descriptivas de Patente Británica Números
768.772; 1.011.289; y 1.069.797. La actividad de los dos
nuevos compuestos de la presente invención ha resultado
ser excepcional y no es poseída por los compuestos afi-
nes conocidos.

25

30

Los compuestos pueden sintetizarse por los
métodos conocidos en la técnica para este tipo de compues

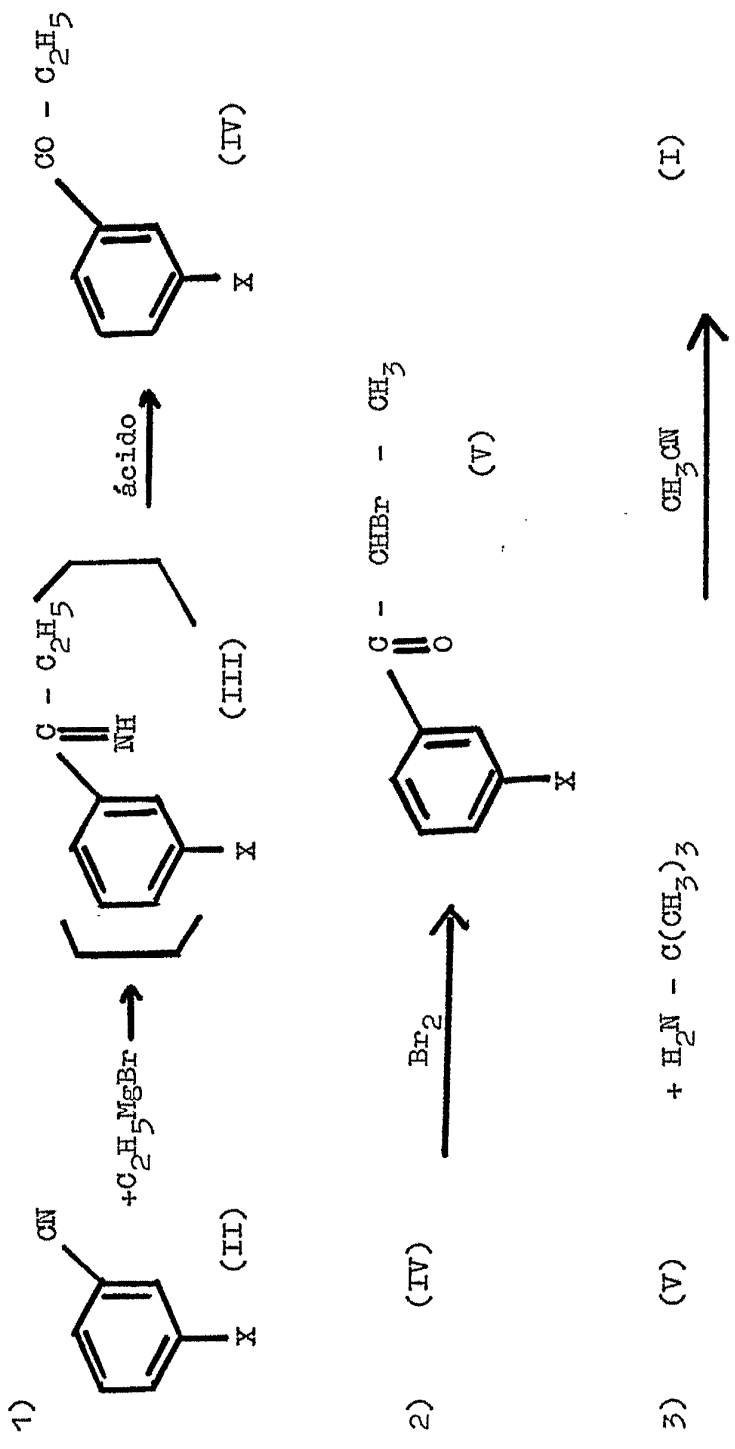
4.1.71.



9 ENE 197

tos.

Un camino particularmente conveniente es el que se indica en el esquema de reacción siguiente:



4.1.71.

386127

31 MAR 1973



Las propiofenonas, (IV), no son comercialmente asequibles, y se ha encontrado que la Etapa 1) es un método conveniente de preparación. La etapa de bromación 2), no es muy rápida, y puede requerir calentamiento. No es necesario aislar la cetona (V) como sustancia pura, con tal que se separe el bromuro de hidrógeno producido en la Etapa 2.

Se entenderá, por supuesto, que en la Etapa 3) anterior, la m-X- α -bromopropiofenona (V) puede reemplazarse por los correspondientes compuestos α -cloro- ó α -yodo-. Las m-X- α -cloropropiofenonas pueden prepararse convenientemente por reacción de m-X-propiofenona con cloruro de sulfurilo. La reacción de la Etapa 3) está sometida a impedimento estérico y la terc-butilamina reacciona normalmente de modo muy lento con las -bromopropiofenonas. Es deseable incluir un disolvente orgánico en la mezcla de reacción, y para este fin presenta ventajas notables el acetonitrilo. Es un disolvente "rápido", es inerte en las condiciones de reacción y tiene un punto de ebullición relativamente bajo. Pueden utilizarse otros disolventes polares, prótidos o aprótidos, por ejemplo cetonas o éteres alifáticos inferiores, pero la reacción es lenta con estos disolventes. Otros que pueden utilizarse incluyen dimetilformamida, nitrometano, sulfóxido de dimetilo y hexametilfosforamida.

Es deseable calentar los reactivos de la Etapa 3), por ejemplo a la temperatura de reflujo de la



mezcla de reacción. La amina está preferiblemente presente en exceso con relación a la cetona; puede utilizarse hasta cinco veces la cantidad equimolar. Si la cetona es una m-X- α -cloropropiofenona, entonces puede incluirse en la mezcla de reacción una cantidad catalítica de una sal de yoduro, por ejemplo yoduro sódico.

Una vez aislados, las m-X- α -terc-butilamino-propiofenonas de fórmula (I) son estables y pueden destilarse a vacío aunque esto no es necesario normalmente. Son bases moderadamente débiles (pKa alrededor de 8,5-9) y se almacenan y administran deseablemente en forma de sales farmacéuticamente aceptables, convenientemente sales de un ácido mineral tal como la sal clorhidrato. En condiciones fisiológicas, serían predominantemente (pero no exclusivamente) catiónicas. En cualquier caso, si se administran en forma de sal, estarían en equilibrio con los diversos aniones correspondientes a otros ácidos presentes en el cuerpo, y sus sales con diferentes ácidos pueden poseer ventajas solamente en lo que se refiere a la facilidad de aislamiento o a la solubilidad, y no en su comportamiento fisiológico inherente. De acuerdo con ello, se considera que todas las sales de las bases de fórmula (I) con ácidos no-tóxicos son equivalentes entre sí y a las bases.

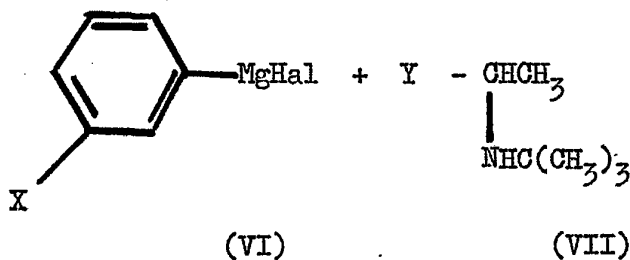
Se comprenderá fácilmente que sales de ácidos que no son farmacéuticamente aceptables pueden tener también valor como productos intermedios para la preparación de las sales aceptables por doble descomposición, cambio de base y otros métodos bien conocidos.

Un método más que se puede utilizar para



la producción de compuestos de fórmula (I) y sus sales de
 adición de ácido consiste en la separación de un grupo
 protector Z de un compuesto R.CO.CHMe. NZCMe₃ (donde R re-
 presenta el grupo fenilo sustituido de la fórmula (I); Z
 5 es un grupo tal como un grupo aralcohilo (p.ej., un grupo
 bencilo), o un grupo acilo (p.ej. un grupo acetilo o ben-
 ciloxycarbonilo), que puede ser separado por métodos quí-
 micos bien conocidos. Así, por ejemplo, el grupo bencilo
 puede separarse por hidrogenolisis. El grupo benciloxycar-
 10 bonilo se puede separar también por hidrogenolisis, o, co-
 mo un grupo acetilo, puede separarse por hidrólisis, pre-
 feriblemente con un ácido mineral.

Todavía otro método es la adición de Grig-
 nard de una amida o nitrilo de fórmula (VII) con un reac-
 15 tivo de Grignard (VI):



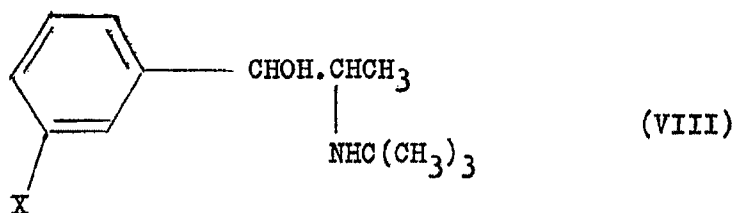
(en la que Y es un carbamoilo tal como dimetilcarbamoilo,
 o un grupo ciano, y "Hal" es halógeno) seguida por hidró-
 25 lisis. Como es bien sabido, tal reacción puede llevarse a
 cabo en condiciones anhidras, preferiblemente con un exce-
 so molar del reactivo de Grignard, por ejemplo en éter o
 tetrahydrofurano. La hidrólisis puede efectuarse con agua
 o con un ácido mineral acuoso diluido, preferiblemente
 30 por debajo de 10°C.

9 ENE 19



Un método todavía adicional es la oxidación del correspondiente aminoalcohol secundario de la fórmula (VIII). La oxidación puede llevarse a cabo convenientemente por métodos conocidos, y en particular por la reacción de oxidación de Oppenauer utilizando un exceso de una cetona, por ejemplo acetona o ciclohexanona, en presencia de un alcóxido de aluminio, por ejemplo isopropóxido de aluminio.

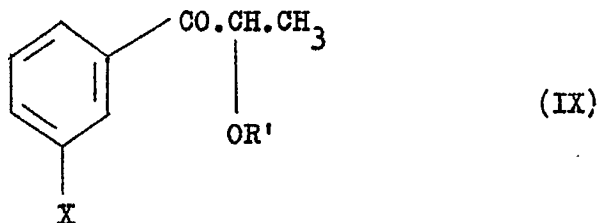
10



15

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales por adición de ácido se pueden preparar también por la reacción con terc-butilamina de una m-X-α-alcoxipropiofenona de la fórmula (IX):

20



25

donde OR' es un radical alcoxi inferior de 1 a 3 átomos de carbono, preferiblemente etoxi, y X es como se ha definido anteriormente en esta memoria. Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente polar, tal como se ha descrito anteriormente en esta memoria, calentándose los reactivos a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. El compuesto de fórmula (IX) puede obtenerse

30

386127

31



nerse por reacción de un alcóxido de metal alcalino con la correspondiente m-o-dihalopropiofenona.

De acuerdo con la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I) y una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con la presente invención, en otro de sus aspectos, se proporciona una composición farmacéutica (preferiblemente en forma de dosificación unitaria) que comprende un compuesto de fórmula (I) (o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable) junto con un vehi-

20.9.72



culo farmacéuticamente aceptable. Convenientemente, el compuesto de fórmula (I) o su sal de adición de ácido comprende de 5 a 95% en peso de la composición.

5 De acuerdo con la presente invención en otro aspecto más, se proporcionan métodos para sintetizar compuestos de fórmula (I) que comprenden la aplicación de métodos análogos arriba especificados para la preparación de alcoholaminopropiofenonas.

10 De acuerdo con todavía otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método de tratar un estado depresivo en mamíferos tales como seres humanos, ratones, ratas, etc., que comprende la administración de una cantidad no-tóxica de efecto anti-depresivo (dosis), preferiblemente en forma de una dosis unitaria, de un
15 compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo farmacéu- mente aceptable.

Los compuestos de fórmula (I) (los ingre-
dientes activos) o las sales de los mismos farmacéutica-
mente aceptables se administran preferiblemente en forma
20 de dosificación unitaria al mamífero que se está tratan- do.

Los compuestos de esta invención pueden ad- ministrarse por vía oral, parenteral o rectal.

Una composición farmacéutica que contiene
25 un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo farmacéu- ticamente aceptable, puede presentarse en unidades suel- tas tales como tabletas, cápsulas, ampollas o supositorios, cada una de las cuales contiene una cantidad no-tóxica del compuesto, efectiva como antidepresivo.

30
4.1.71.

La dosis preferida para administración pa-



Un compuesto de fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo se pueden presentar en forma de una preparación unitaria oral (por ejemplo como un sello, tableta o cápsula) que contiene uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden tomar la forma de diluyentes sólidos tales como lactosa, almidón de maíz, gel de sílice micronizado, así como otros excipientes bien conocidos en la técnica para este fin.

Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden presentarse para uso rectal en forma de un supositorio con los vehículos usuales farmacéuticamente aceptables tales como manteca de cacao, y se pueden presentar para uso parenteral en forma de una ampolla de una solución o suspensión estéril con agua u otro líquido farmacéuticamente aceptable como vehículo de aquél, o en forma de una ampolla de un polvo estéril para dilución con un líquido farmacéuticamente aceptable.

Debe entenderse que, además de los ingredientes antes mencionados, las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden incluir uno o más ingredientes adicionales tales como diluyentes, amortiguadores, agentes aromatizantes, aglutinantes, agentes tensioactivos, espesantes, lubricantes, preservativos, etc. Las formulaciones pueden prepararse por mezcla de los ingredientes, y, si es necesario, moldeo de la masa resultante, y envasado en recipientes adecuados.

El compuesto de fórmula I se presenta preferiblemente para uso en el tratamiento de estados deprimidos en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

30
4.1.71.

386127

9 ENE 19



Ejemplos de algunas de las sales farmacéuticamente aceptables que pueden utilizarse son sales de los ácidos siguientes: clorhídrico, sulfúrico, fosfórico y toluensulfónico.

5 La invención se ilustrará a continuación con referencia a los ejemplos siguientes:

EJEMPLO 1

Preparación de m-cloro- α -terc-butilaminopropiofenona

a) m-Cloropropiofenona

10 A bromuro de etil magnesio (2 l.; 3M) se añadió durante 45 minutos, con agitación y enfriamiento, m-clorobenzonitrilo (688 g; 5 moles) en éter (2,5 l.). La solución resultante se calentó a reflujo suave durante 5 horas.

15 La mezcla de reacción se hidrolizó con ácido clorhídrico diluido frío, se separó el éter por destilación, y se calentó la solución acuosa a 90°C durante una hora. Después se dejó enfriar el recipiente y se sembró con cristales. La cetona sólida que se separó se lavó con agua fría y se recrystalizó en metanol. La cetona
20 recrystalizada, p.f. 39-40°, pesó 750 g.

b) m-Cloro- α -bromopropiofenona

25 En cloruro de metileno (3 l.) se disolvió m-cloropropiofenona (698 g; 4,15 moles). La solución se agitó con carbón vegetal ("DARCO" Marca registrada) y sulfato magnésico durante dos horas y se filtró. Se añadieron a la misma, con agitación, 662 g (es decir, 4,15 moles menos 2 g) de bromo en cloruro de metileno (1 l.).
30 Cuando hubo desaparecido por completo el color del bromo, el disolvente se evaporó a vacío.

c) Clorhidrato de m-cloro- α -terc-butilaminopropiofenona

El residuo aceitoso obtenido de la manera indicada en el párrafo (b) se disolvió en acetonitrilo (1300 ml). A éste, se añadió terc-butilamina (733 g) en acetoneitrilo (1300 ml), manteniendo mientras tanto la temperatura por debajo de 32°C. Se dejó en reposo la mezcla de reacción durante una noche. Se repartió luego entre agua (4200 ml) y éter (2700 ml). Se extrajo la capa acuosa con una porción ulterior de éter (1300 ml). Las capas etéreas combinadas se lavaron luego con agua (4200 ml) a la que se añadió ácido clorhídrico hasta que el pH de la capa acuosa fue 9. La capa acuosa se separó y se lavó con éter (500 ml) y luego se desechó. Las capas etéreas reunidas se agitaron luego con hielo (560 g) y ácido clorhídrico concentrado (324 ml). Se separó la capa etérea y se lavó de nuevo con agua (200 ml) y ácido clorhídrico concentrado (50 ml). Estas dos últimas capas ácidas se reunieron y se concentraron a vacío hasta que aparecieron cristales. La solución se enfrió luego a 5°C y se filtró. El producto se secó por aspiración, se lavó con acetona y se recristalizó en una mezcla de isopropanol (3 l.) y etanol absoluto (800 ml). El clorhidrato de DL-m-cloro- α -terc-butilaminopropiofenona así obtenido era analítica y espectrográficamente puro, p.f. 233-234°C.

EJEMPLO 2Preparación de m-fluoro- α -terc-butilaminopropiofenonaa) m-Fluoropropiofenona

Se hizo reaccionar bromuro de etil magnesio con m-fluorobenzonitrilo por el procedimiento del

30
4.1.71.

386127

9 ENE 1971



Ejemplo 1(a). La cetona hierve a 89°C a 8 mm de presión y funde a 29-30°C.

b) Clorhidrato de m-fluoro- α -terc-butylaminopropiofenona

5 La bromación del producto descrito en el párrafo 2(a) se llevó a cabo como se ha descrito en el Ejemplo 1(b), y la reacción de la α -bromocetona con terc-butylamina, como se ha descrito en el Ejemplo 1(c). El clorhidrato de DL-aminocetona fundía a 225-226°C.

10 Si bien en los procedimientos de los Ejemplos 1 y 2 se obtuvieron directamente los clorhidratos sin aislamiento de las bases, es también factible separar las bases por destilación a vacío. La m-cloro- α -terc-butylaminopropiofenona se destiló a 52°C y a una presión de Hg de 5 μ (0,005 mm). El análogo m-fluorado se destiló a 15 44-48°C y a una presión de Hg de 40 μ (0,04 mm).

EJEMPLO 3

a) α -Cloropropiofenona

20 Se disolvió propiofenona (26 g; 0,2 moles) en tetracloroetano para dar una solución (100 ml) a la cual se añadió cloruro de sulfurilo (27 g; 0,2 moles) a la temperatura ambiente. Se produjo un calentamiento suave inmediato con desprendimiento energético de humos ácidos durante 5 minutos. Después de dejar en reposo durante 0,5 horas, se calentó la mezcla a 90°C durante 20 minutos y 25 luego se evaporó, y se destiló el aceite residual para dar α -cloropropiofenona en tres fracciones con p.eb. de 76°C a 0,5 mm de Hg.

b) α -m-Dicloropropiofenona preparada a partir de propiofenona a través de α -cloropropiofenona

30 Se disolvió propiofenona (67,1 g; 0,5 mo-

4.1.71.



9 ENE 344

les) en tetracloroetano (200 ml) y se enfrió a aproximada-
mente 0°C. Se añadió cloruro de sulfurilo (74,2 g; 0,55
moles) y se mantuvo la temperatura a menos de 30°C. Cuan-
do hubieron cesado los humos ácidos, se calentó la solu-
ción a 90°C durante 10 minutos y luego se enfrió a 15°C
5 mientras que se añadió cloruro de aluminio anhidro (146,7
g; 1,1 moles). Esta suspensión se calentó a 70°C durante
una hora, con lo que se disolvió aproximadamente la mitad
del cloruro de aluminio. A esta suspensión agitada se aña-
dió cloruro de sulfurilo (74,2 g; 0,55 moles) y la mezcla
10 se calentó a aproximadamente 80°C durante 7,5 horas. Ulte-
riormente se añadió cloruro de sulfurilo (74 g; 0,5 mo-
les), y la mezcla se calentó a 85°C durante 4,75 horas.
La mezcla de reacción se vertió sobre hielo (1 kg), se se-
paró, y se extrajo la capa acuosa con cloroformo. La capa
15 orgánica total (700 ml) se lavó con agua (x 2), hidróxido
sódico acuoso al 10% (3 x 150 ml), agua (2 x 400 ml) y
se secó sobre sulfato magnésico anhidro/carbón vegetal.
Después de filtrar y evaporar, se obtuvo un aceite pardo
20 que contenía algo de tetracloroetano y tenía una pureza
aproximada del 80% por cromatografía en fase de vapor, te-
niendo un punto de ebullición de 98-99°C a 1 mm de mercu-
rio de presión.

(c) m-Cloro- α -terc-butilaminopropiofenona

25 EL aceite (24,8 g; aprox. 0,1 moles) proce-
dente de la Etapa (b) se disolvió en acetonitrilo (60 ml)
y se añadieron terc-butilamina (36,6 g; 0,5 moles) y yoduro
sódico (5 g; 0,033 moles). La solución se calentó a re-
flujo durante 10 horas y se dejó luego a la temperatura
30 ambiente durante 56 horas. Se separó la mayor parte del
exceso de terc-butilamina a presión reducida, y se aña-
dió agua (200 ml). Se extrajo ésta con éter (2 x 110 ml)

386 127

9 ENE 57



5 y la capa etérea se lavó con agua que contenía ácido clorhídrico concentrado de tal modo que el líquido de lavado tenía un pH de 9. Se lavó por retroceso el líquido de lavado anterior con éter (100 ml). La capa etérea total se trató con hielo (35 g) y ácido clorhídrico concentrado (15 ml), se separó, y el éter se lavó con agua y ácido clorhídrico concentrado (2:1, 27 ml). La capa de ácido clorhídrico acuoso total se lavó con éter (15 ml), se trató con carbón vegetal, se filtró y se evaporó para dar una goma espesa a la que se añadió acetona. El precipitado blanco cristalino denso se filtró, se lavó con acetona (x 2) y se secó para dar clorhidrato de m-cloro-α-terc-butylaminopropiofenona.

EJEMPLO 4

15 Preparación de m-cloro- α -terc-butylaminopropiofenona

Etapa (a) : α -m-Dicloropropiofenona

20 Se disolvió m-cloropropiofenona (8,4 g; 0,05 moles) en tetracloroetano (20 ml) y se añadió cloruro de sulfurilo (7,4 g; 0,055 moles). Por calentamiento suave a 50°C se produjo un desprendimiento vigoroso de gases que continuó espontáneamente al dejar en reposo a la temperatura ambiente durante una hora. Se añadió más cloruro de sulfurilo (3 g) y se calentó la solución a aproximadamente 90°C durante 0,5 horas. La mezcla se dejó en reposo durante una noche a la temperatura ambiente y se evaporó a un aceite que se disolvió en un poco de benceno y se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se evaporó a un aceite pardo (11 g) que tenía una pureza aproximada de 90% por cromatografía en

25

30



fase de vapor.

Etapa (b): Clorhidrato de m-cloro- α -terc-butylaminopropiofenona

α -m-Dicloropropiofenona (5,5 g, aprox.

5 0,025 moles) del aceite de la etapa (a) se disolvió en acetonitrilo (15 ml) y se añadió terc-butylamina (9,1 g; 0,125 moles). La reacción se calentó a reflujo 22 horas y luego se trató exactamente como en el Ejemplo 3(c) para dar clorhidrato de m-cloro- α -terc-butylaminopropiofenona.

10

EJEMPLO 5

Formulación de Tabletas: Ingredientes para una Tableta de 300 mg

150 mg de una sal de clorhidrato de fórmula (I)

85 mg de lactosa

15

50 mg de almidón de maíz

10 mg de gel de sílice micronizado

5 mg de poli(vinil pirrolidona)

Procedimiento

20

La lactosa, el almidón de maíz y la sal se mezclaron y se granularon con un aglutinante, poli(vinil pirrolidona) en solución alcohólica, para formar gránulos.

Los gránulos se pasaron a través de un tamiz de 1000 -

841 micras, se secaron luego al aire, se lubricaron con gel de sílice micronizado y se comprimieron en tabletas.

25

Después podría haberse aplicado un recubrimiento de película en caso deseado.

EJEMPLO 6

Formulación de Cápsulas: Peso de Contenido 400 mg

30

Se mezclaron 150 mg de una sal de clorhidrato de un compuesto de fórmula (I) con 125 mg de lacto-

4.1.71.



JUN. 1974

386 127

sa y 125 mg de almidón de maíz. La mezcla se introdujo en una cápsula de gelatina dura de dos piezas.

EJEMPLO 7

5

Solución Parenteral

10

Se disolvieron 150 mg de una sal de clorhidrato de fórmula (I) en agua estéril según la Farmacopea de EE.UU. para dar 1 ml. Una preparación de dosis múltiples puede incluir bacteriostáticos tales como 0,2 a 0,5% peso/volumen de fenol.

EJEMPLO 8

Supositorio de 400 mg de peso

15

Se mezclaron 150 mg de una sal de clorhidrato de fórmula (I) con 250 mg de manteca de cacao reblandecida o fundida, y se formaron supositorios por congelación y conformación en moldes.

EJEMPLO 9

20

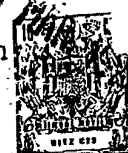
Preparación de clorhidrato de dl-m-cloro- α -terc-butilaminopropiufenona.

25

A una solución agitada rápidamente de clorhidrato de dl-eritro- α -(m-clorofenil)- β -terc-butilaminopropanol (punto de fusión 223-224°C) (1,0 g.) en ácido acético (5 ml) se añadió a una temperatura de 45-50°C., separadamente y en porciones adecuadas durante un período de una hora, una solución de dicromato sódico (0,5 g.) en ácido acético (5 ml) y ácido sulfúrico al 10% (25 ml).

30

Cuando las adiciones se completaron, se agitó continuamente a la misma temperatura durante una hora más, después



de lo cual se añadió hielo (200 g) y la mezcla de reacción se hizo fuertemente alcalina y se extrajo con éter (tres porciones) cada una de 250 ml). El extracto fué secado sobre carbonato de potasio y filtrado, y el producto clorhidrato de dl-m-cloro- β -terc-butilaminopropiofenona precipitado por paso de cloruro de hidrógeno seco a través del filtrado.

5

10

El producto fué recristalizado de una mezcla de etanol-éter; el punto de fusión mixto con el producto del Ejemplo 1, fué rebajado y el espectro de absorción ultravioleta era idéntico.

15

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 4 de Diciembre de 1.969, bajo el Nº 59.231/69 (provisional), se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

REIVINDICACIONES

25

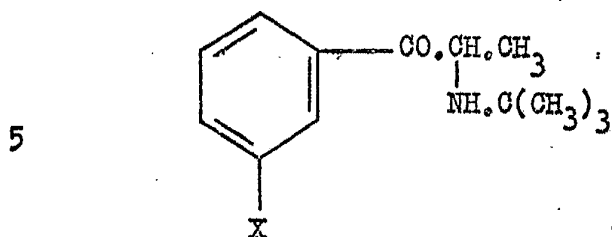
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

30

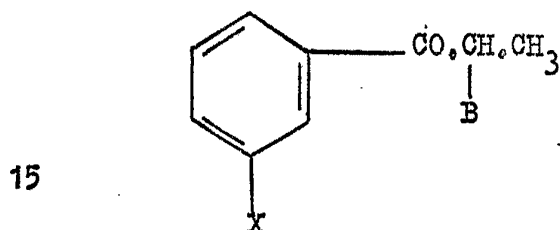
1.- Un método de preparación de alfa-alcoholil-

386127

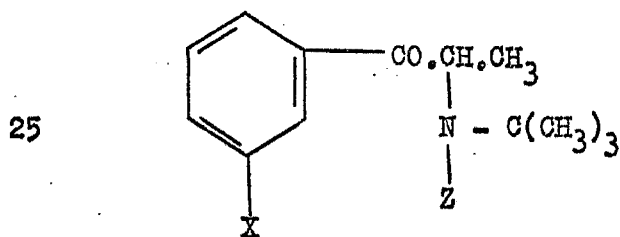
aminopropiofenonas de la fórmula



o una sal de adición de ácido del mismo, donde X es cloro o flúor, caracterizado por el hecho de que (a) se hace
10 reaccionar un compuesto de la fórmula.



donde X es como se ha definido arriba y B es un grupo alcoxi inferior que tiene 1 a 3 átomos de carbono, o cloro, bromo o yodo, con terc-butilamina, y opcionalmente se convierte el producto en una sal de adición de ácido del mismo,
20 (b) se convierte un compuesto de la fórmula

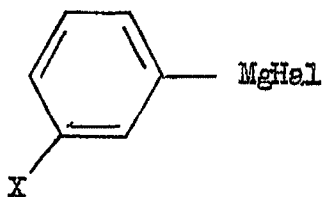


donde X es como se ha definido arriba y Z es un grupo protector; en un compuesto de fórmula (I) o una sal de adición
30 de ácido del mismo; (c) se hace reaccionar un reactivo de



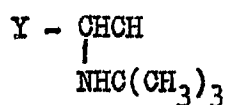
Grignard de la fórmula

5



donde X es como se ha definido arriba, y Hal es halógeno, con una amida o un nitrilo de la fórmula

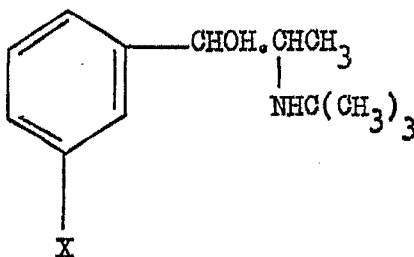
10



15

donde Y es un grupo carbomófilo o ciano, en condiciones anhidras, y se hidroliza el producto de la reacción a un compuesto de fórmula (I) o una sal de adición de ácido del mismo; (d) se oxida un alcohol secundario de la fórmula

20



25

donde X es como se ha definido arriba, a un compuesto de fórmula (I) o una sal de adición de ácido del mismo;

2.-Un método como el reivindicado en la reivindicación 1(a) caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar una m -X- α -halopropiofenona en la que X

30

20.9.72

386 127

31 MA



es cloro o flúor y halo es cloro o bromo, con terc-butilamina.

3.- Un método como el reivindicado en la reivindicación 2, caracterizado por el hecho de que se incluye en la mezcla de reacción una cantidad catalítica de yoduro sódico.

4.- Un método como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1(a), 2 y 3, caracterizado por el hecho de que se lleva a cabo la reacción en presencia de un disolvente polar.

5.- Un método como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1(a) y 2 a 4, caracterizado por el hecho de que la reacción se lleva a cabo en presencia de acetonitrilo como disolvente.

6.- Un método como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1(a) y 2 a 5, caracterizado por el hecho de que la mezcla de reacción se calienta a reflujo a la temperatura de su punto de ebullición.

7.- Un método como el reivindicado en la reivindicación 1(a), caracterizado por el hecho de que se calienta m-cloro-α-cloropropiofenona o m-cloro-α-bromopropiofenona con terc-butilamina en presencia de acetonitrilo como disolvente a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

8.- Un método como el reivindicado en la reivindicación 1(b), caracterizado por el hecho de que Z es un grupo aralcohilo o acilo y el grupo Z se separa por hidrólisis o hidrogenólisis, lo que sea más apropiado.

9.- Un método como el reivindicado en la reivindicación 8, caracterizado por el hecho de que el grupo aral

20.9.72

386127



31 MAR

cohilo es bencilo y se separa por hidrogenolisis.

10.- Un método como el reivindicado en la reivindicación 1(c), caracterizado por el hecho de que la reacción se lleva a cabo en presencia de éter, y la hidrólisis se efectúa con un ácido mineral acuoso diluido.

11.- Un método como el reivindicado en la reivindicación 1(d), caracterizado por el hecho de que la oxidación se verifica mediante el uso de un alcóxido de aluminio en presencia de una cetona.

12.- Un método como el reivindicado en la reivindicación 11, caracterizado por el hecho de que se utilizan isopropóxido de aluminio y acetona.

13.- Un método de preparación de alfa-alco-hilaminopropiofenonas,

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de veintitres hojas escritas a máquina por una sola cara.

31 MAR. 1973

Madrid,

P.A.

Alberto de Eizaburu
Por Poder,

28.3.73

MCM